

Eiwekker voor nageslacht

Vrouwen die op latere leeftijd kinderen willen, hebben de tijd tegen zich. 'Mijn biologische klok tikt door', is dan een veel gehoorde opmerking. Klopt dat wel? Bij de rat - wiens voortplantingscyclus veel lijkt op die van de mens - blijkt een goed werkende biologische klok in ieder geval onmisbaar voor de verwekking van nageslacht. Maar bij de mens?

'Iedere vrouw weet dat haar vruchtbaarheid achteruit gaat naarmate ze ouder wordt en dat de biologische klok daar iets mee te maken heeft. Maar het mechanisme erachter is niet bekend', vertelt neurobioloog Ingeborg Palm die onderzoek deed bij het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek (NIH). 'Waar zit die klok? Hoe zorgt hij ervoor dat de voortplanting geregeld wordt? Allemaal vragen waar we nog geen antwoord op hadden.'

Bekend is dat de biologische klok bestaat uit een groepje cellen dat de *nucleus suprachiasmaticus* (SCN) heet en dat zich bij alle zoogdieren in de hersenen bevindt. Om precies te zijn in de hypothalamus, een onderdeel van de hersenen dat nauw betrokken is bij de regulatie van gedrag, hormoon-afgifte en autonome functies als hartslag en bloeddruk. De SCN zorgt ervoor dat deze processen volgens een vast ritme verlopen. Dit 24-uurs ritme loopt synchroon met de afwisseling van licht en donker in de omgeving.

Ook de voortplantingscyclus is een kwestie van ritme, en hormonen spelen hierbij de hoofdrol. Op het moment dat de eitjes in de eierstokken voldoende gerijpt zijn en het tijd is voor de eisprong - de vruchtbare periode van de vrouw - is er een sterke toename van het luteïniserend hormoon (LH). Deze LH-piek leidt de eisprong in. De timing daarvan is belangrijk. Zowel bij ratten als mensen is het ontstaan van de piek afhankelijk van weer een ander hormoon: estradiol. Dit wordt afgegeven door de rijpende follikels (eiblaasjes) in de eierstokken. Via estradiol krijgen de hersenen te horen dat de eitjes 'klaar' zijn voor de eisprong. Bij de mens komt dit signaal ongeveer eens in de 28 tot 32 dagen voor, terwijl dit bij de rat een keer in de vier dagen is.

BOODSCHAPPER

Hier komt ook de biologische klok om de hoek kijken. Want het is niet alleen estradiol dat zorgt voor de cruciale LH-piek. Palm verwijderde de SCN bij ratten en zag dat hun voortplantingscyclus verstoord raakte. 'De LH-pieken verdwenen. Hormonen werden nog wel afgegeven, maar de ritmiek daarin was afwezig.' De resultaten suggereren dat de SCN dagelijks een signaal geeft om een LH-piek te laten optreden. In werkelijkheid treedt deze piek echter niet iedere dag op. Dit gebeurt alleen als er voldoende estradiol in het lichaam aanwezig is. 'Estradiol maakt het brein klaar voor de sterke toename van LH, de klok bepaalt wanneer de piek precies komt', vat Palm de wisselwerking samen.

De promovenda zocht eveneens uit op welke manier de SCN dagelijks laat weten dat het tijd is voor een hormoonpiek. Hierbij blijkt de ritmische afgifte van de neurotransmitter vasopressine (een boodschapperstof in de hersenen) een grote rol te spelen. De belangrijke bijdrage van deze neurotransmitter werd duidelijk toen ratten zonder biologische klok vasopressine toegediend kregen.

Hierdoor ontstond de voor hun voortplanting zo belangrijke LH-piek.

Palm kwam tot de hypothese dat de hormoonpiek plaatsvindt doordat er een balans ontstaat tussen stimulerende en remmende invloeden vanuit de SCN. Haar bevindingen maken bovendien duidelijk hoe cruciaal zowel SCN als estradiol zijn voor de voortplanting. Een hapering in de klok of in de estradiolafgifte verstoort een delicaat evenwicht tussen hersenen en eierstokken dat nodig is voor het verwekken van nageslacht. Veroudering heeft daar invloed op. Uit onderzoeksliteratuur blijkt dat bij ouder wordende ratten de timing en de hoogte van de LH piek veranderen. De piek is minder hoog en verschuift bovendien naar een ander tijdstip. Een verandering in het functioneren van de SCN ligt daaraan ten grondslag. Deze verschijnselen leiden tot een verminderde vruchtbaarheid.

SPECULATIES

Werkt het ook zo bij de mens? De voortplantingscycli van rat en mens lijken veel op elkaar. 'Er zijn aanwijzingen dat de LH-piek in de mens ook duidelijk getimed is', vertelt Palm. 'De meeste pieken beginnen namelijk in de vroege ochtenduren.' Verschuivingen in de licht-donker cyclus, die ontstaan als je naar een andere tijdzone reist, kunnen bovendien het moment van de piek verplaatsen. Mensen die regelmatig transatlantische vluchten maken, blijken bijvoorbeeld meer verstoringen in de menstruatiecyclus te hebben.

Palm verwijst naar een *review*-artikel waarin een studie wordt genoemd onder een kleine groep stewardessen. Zij bleken meer vruchtbaarheidsproblemen te hebben dan vrouwen met een kantoorbaan. Omdat zij regelmatig verschillende tijdzones passeren, raakt hun klok - die gevoelig is voor licht-donker wisselingen - ontregeld. Een verschijnsel dat wij als *jet lag* ervaren. 'Vermoedelijk moet hun biolo-



gische klok zich zo vaak *resetten* dat hij minder precies gaat werken. Daardoor is ook de vruchtbaarheid niet optimaal', legt de promovenda uit. 'Dit zijn echter speculaties', benadrukt ze. 'In gerechtelijke kringen zouden ze hier spreken van *circumstantial evidence*.'

Bij elkaar vormen deze gegevens interessante aanwijzingen dat ook wij voor het nageslacht aangewezen zijn op onze biologische klok. 'Directe bewijzen hiervoor zijn er niet, want dan zou je de SCN bij mensen moeten verwijderen', stelt Palm. 'Wil je keiharde antwoorden, dan zul je als onderzoeker toeval-

lig iemand tegen moeten komen die door een ongeluk een beschadiging heeft in de SCN.' Mocht de wetenschap ooit tot de conclusie komen dat de klok dezelfde belangrijke rol speelt bij de voortplanting van de mens, dan zou dat tot interessante behandelmethodes kunnen leiden. Zoals lichttherapie voor vrouwen die problemen hebben met zwanger worden omdat hun biologische klok niet goed is afgesteld. Omdat deze reageert op licht-donker wisselingen, kan hij zodanig worden bijgesteld dat hij weer op tijd loopt. 'Maar dat is mijn persoonlijke theorie', aldus Palm.